

慢性炎症性疼痛モデルにおける鎮痛薬の作用機序に関する神経薬理学的研究

著者	奥山 茂
号	253
発行年	1985
URL	http://hdl.handle.net/10097/15555

氏 名（本籍）
おく 奥 やま 山 しげる 茂

学 位 の 種 類
薬 学 博 士

学 位 記 番 号
薬 第 253 号

学位授与年月日
昭和 61 年 3 月 12 日

学位授与の要件
学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目
慢性炎症性疼痛モデルにおける鎮痛薬の
作用機序に関する神経薬理学的研究

（主 査）

論文審査委員 教授 佐 藤 進 教授 鶴 藤 丞

教授 曳 野 宏

論文内容要旨

痛みの感覚は生体に組織損傷等の侵害刺激が加わり、その結果産生遊離される発痛物質によって引き起こされる。炎症もまた侵害刺激に対する生体反応の1つと考えられよう。鎮痛薬の作用部位は末梢における侵害受容器もしくは中枢神経系内で痛みに関連したインパルスの伝達を遮断するものに大別される。1964年Limらは二頭犬脾臓交叉灌流モデルを用いて鎮痛薬の作用部位を検討し、麻薬性鎮痛薬はすべて中枢性に作用すること、非麻薬性鎮痛薬は末梢性に作用するもの（酸性非ステロイド性抗炎症薬：酸性NSAIDs）、中枢かつ末梢に作用するもの（非酸性NSAIDs）に分類できると報告している。

麻薬性鎮痛薬は炎症性疼痛および非炎症性疼痛いずれにも有効であり、その作用機序は中枢神経内痛覚求心路のシナプス（脊髄後角、中脳網様体、視床など）で痛覚信号を遮断することが知られている。一方酸性NSAIDsは炎症性疼痛のみに有効であり、その鎮痛機序は発痛物質とプロスタグランジン（PGs）との関係から論じられている。すなわち組織細胞に侵害刺激が加わるとホスホリパーゼA₂が活性化され膜リン脂質中にエステル結合しているアラキドン酸（AA）が遊離され、それを出発点としてシクロオキシゲナーゼの作用によりエンドパーオキサイドを経てPGsに変換される。またPGs自体には発痛作用はないが末梢侵害受容器の発痛物質に対する感受性を高める作用（増感作用）を有している。酸性NSAIDsはシクロオキシゲナーゼを阻害することによりPGs生合成を抑制し、侵害受容器に対する発痛増感作用を除去することにより、鎮痛作用を発現する。

鎮痛薬の作用部位の検討には正常動物あるいは急性炎症モデルが繁用されており慢性炎症モデルの報告はない。本研究では麻薬性鎮痛薬および酸性NSAIDsの鎮痛効果について慢性炎症性疼痛の病態モデルであるアジュバント関節炎ラット（AAR）を用いて鎮痛薬に対する感受性、鎮痛発現部位および中枢神経内神経活動の変化の観点から正常ラット（NR）と比較した。

本論文の第Ⅰ編では行動薬理学的に啼泣反応を仮性疼痛反応の指標として諸種鎮痛薬の作用を検討し、慢性炎症性疼痛モデルであるAARの特徴を明確にした。さらに酸性NSAIDsの中枢性鎮痛作用発現の可能性および機序について論じた。第Ⅱ編では電気生理学的に新脊髄視床路の中継核であり、体性感覚および痛覚受容部位として重要である視床腹側基底核群（VB）より単一ニューロン活動電位および誘発電位を記録し、AARは侵害刺激に対する反応性が変化していることを明らかにした。さらにindomethacin（IMT）の鎮痛機序についてmorphine（MOR）を対照薬として詳細に検討した。

第Ⅰ編 慢性炎症性疼痛モデルにおける鎮痛薬の作用機序に関する行動薬理学的研究

第1章 啼泣反応を仮性疼痛反応の指標とした鎮痛薬評価法の確立

動物を無拘束下でテストケージに入れ、床面のグリットを陰極に動物の背部に取り付けた電極を陽極に接続し、連続5秒間の電気刺激により誘発される啼泣反応を測定した。AARの啼泣反応は麻薬性鎮痛薬、麻薬拮抗性鎮痛薬、酸性NSAIDsおよび非酸性NSAIDsで抑制されたが、純粋な麻薬拮抗薬、向精神薬、中枢性筋弛緩薬などの中枢作用薬およびステロイド性抗炎症薬は無効であった。すなわちAAR電気刺激法による本法は臨床上有効とされる鎮痛薬の効果を特異的に評価できると共に、酢酸writting法、圧刺激法、熱板法およびブラジキニン動注法など既存の方法よりすぐれたものである。諸種鎮痛薬の薬効量はAARの方がNRより低用量であった。すなわちAARとNRの鎮痛薬に対する感受性を比較するためED50 (NR/AAR)比を求めると麻薬性鎮痛薬、麻薬拮抗性鎮痛薬および非酸性NSAIDsは5以下であり、aspirinを除く酸性NSAIDsの比は15-37であった。さらにAARにおけるIMTの効力はMORに匹敵するものであり、ED50 (NR/AAR)比を合わせて考えるとAARはPGs系が深く関与するモデルであると考えられる。また全身投与で中枢PGs系に影響をおよぼさないと報告されているaspirinのみが他の酸性NSAIDsと異なった態度を示したことにより酸性NSAIDsの鎮痛作用発現の一部に中枢神経系のPGs生合成阻害作用が関与している可能性が示唆された。

第2章 鎮痛薬の作用部位の検討

麻薬性鎮痛薬および非酸性NSAIDsのED50 (NR/AAR)比は全身投与および脳室内投与共に5以下であった。酸性NSAIDsはその比が両投与経路共13-38であった。これら鎮痛薬を全身と脳室内の同時投与すると酸性NSAIDsはNRでは相加効果AARでは相乗効果を示し、非酸性NSAIDsおよび麻薬性鎮痛薬は両ラットで共に相加効果を示した。鎮痛薬の脳と血中未変化体濃度測定実験ではAARを用いた場合、IMTの脳室内投与有効量と全身投与して有効な量を投与した時の脳中濃度がほぼ一致した。NRでは脳室内投与有効量が脳中濃度より高かった。aminopyrineは両ラット共に脳室内投与有効量が脳中濃度より高かった。すなわち酸性NSAIDsはAARでは中枢と末梢の両方に作用しPGs生合成を阻害したため単なる相加効果ではなく相乗効果を示したものと考えられる。

第3章 アラキドン酸およびプロスタグランディンによる hyperalgesia と諸種鎮痛薬の作用

前章の考えを明らかにするため、AA、PGE₂およびPGF_{2α}をNRの脳室内に注入した時に発現する hyperalgesia に対する諸種鎮痛薬の効果をAARを用いた場合と比較した。AA、PGE₂およびPGF_{2α}の脳室内投与によりNRの啼泣反応は用量依存的に増強された。AAによる hyperalgesia はPGE₂およびPGF_{2α}による hyperalgesia より持続時間が長かった。脳内の主なPGsはAAから律速酵素であるシクロオキシゲナーゼによって生合成される。従ってAAによる持続的な hyperalgesia 発現にはAAからPGsに変換される時間が関与していると考えられる。

AAによる hyperalgesia に対する酸性NSAIDsのED50値はAARを用いた場合と近似していた。PGsによる hyperalgesia に対する酸性NSAIDsのED50値はARRを用いた場合よりはるかに高い値であった。すなわちAARにおける hyperalgesia には中枢神経系のPGsが深く関与するものであると同時に、酸性NSAIDsの鎮痛作用の一部には中枢神経系内PGs生合成阻害作用が関与しており、麻薬性鎮痛薬および非酸性NSAIDsの関与はないことが明らかとなった。AA類似不飽和脂肪酸でも弱い hyperalgesia が観察された。しかしこれら hyperalgesia はIMTで抑制されなかった。すなわちAA類似不飽和脂肪酸による hyperalgesiaはPGsとは全く異なるものと考えられる。

第Ⅱ編 慢性炎症性疼痛モデルにおける鎮痛薬の作用機序に関する電気生理学的研究

第1章 視床腹側基底核群（VB）ニューロンの電気生理学的特性

視床VBニューロンの単一細胞活動電位は微小電極法により記録した。侵害刺激は tibial joint movement induced by deotrical stimulation (TJMES:末梢および中枢刺激), transcutaneous electrical stimulation (TES:末梢および中枢刺激) および tibial nerve electrical stimulation (TNES:中枢刺激)を用いた。非侵害刺激はブラッシングあるいはタッピングを用いた。視床VBニューロンは侵害刺激のみに応答するニューロン (Nニューロン), 非侵害刺激のみに応答するニューロンおよび両方の刺激に応答するニューロンに分類された。AARは体性刺激に応答したニューロン中Nニューロンが77.41%であり, NRは62.50%であった。すなわちAARは侵害刺激に対してNRより感受性が高いと考えられる。AARのNニューロンは自発的な paroxysmal 発射が32/100に観察された。この現象は臨床上リュウマチ患者で認められる自発痛 (flashes of pain) に関係しているかもしれない。またAARの体性刺激応答ニューロンはすべて後発射が認められた。後発射はTNESでも認められたことより中枢神経系の変化に起因していると考えられる。AARで認められた paroxysmal 発射や後発射はNRでは観察されなかった。Nニューロンの発火潜時はNRと比較してAARの潜時が短かった。以上, AARはNRと比較して痛覚求心路の中継核である視床VBニューロンの性質が大きく変化していることが明らかとなった。

第2章 視床腹側基底核群ニューロン活動に対する indomethacin と morphine の効果

侵害刺激はTESとTNESを用いた。AARの場合IMTはTESおよびTNESによる反応を共に抑制したが, TESの反応がより低用量で抑制された。すなわちIMTの最初の作用点は末梢部位であり, 高用量になると中枢部位に作用してその効果を発現すると考えられる。一方NRの場合IMTによる抑制はTESのみに認められTNESに対しては無効であった。従って, NRを用いた場合IMTは主に末梢部位に作用していると考えられる。MORはTESおよびTNESによ

る反応を両ラット共同程度に抑制した。従ってMORの抗侵害作用は全て同じ中枢機序に基づくと考えられる。非侵害刺激による反応はIMTおよびMORで影響されなかった。従ってIMTおよびMORは痛覚求心路の侵害反応のみを選択的に抑制していることが確認された。

第3章 視床腹側基底核群の誘発電位に対する indomethacin と morphine の効果

侵害刺激はTESおよびTNESを用いた。AARの視床VBから記録した誘発電位の潜時はNRの潜時より有意に短かった。IMTはNRではTESによる反応を抑制したが、TNESによる反応には影響をおよぼさなかった。AARの場合TESとTNESの反応はIMTで共に抑制された。MORは両ラット共に侵害刺激の種類に関係なく同程度に誘発電位を抑制した。これらの結果は単一ニューロン活動に対する作用と一致していた。またIMTおよびMORによる誘発電位の抑制は局所麻酔作用（知覚神経終末に対する麻痺作用）に起因するものでないことが確認された。

ま と め

鎮痛薬の作用機序について正常動物と慢性炎症性疼痛モデルであるAARを用いて行動薬理的および電気生理学的に検討した。その結果AARは末梢組織同様、中枢神経系でもPGs系が関与した病態モデルであり、痛覚求心路（新脊髄視床路）の中継核である視床VBニューロンの性質も大きく変化していることを明らかにした。酸性NSAIDsの作用部位はNRでは末梢性に作用し、AARでは末梢と中枢の両方に作用していることが示唆され、その鎮痛機序はPGs生合成阻害作用に基づくと考えられる。一方、麻薬性鎮痛薬の鎮痛機序にはPGs系は関与しておらず、NRおよびAAR共に同一の中枢機序を介していると考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は鎮痛薬の作用機序を行動薬理学的および電気生理学的に検討したものである。鎮痛薬の薬効評価および作用機序の検討の際には、病的な疼痛を発現する実験モデルでの検討を重視する立場から、ヒトの関節リュウマチに近似するアジュバント関節炎にみられる慢性炎症疼痛を対象に解析を加えたものである。論文内容は二編よりなる。

第一編は、行動薬理学的研究を内容とするもので、背部皮下の電気刺激による啼泣反応を疼痛反応の指標とした評価法を考案し、アジュバント関節炎ラット（AAR）における疼痛反応を正常ラット（NR）とで比較検討し、下記の結果を得ている。AARでの①疼痛閾値の低下、②中枢作用薬のうち、鎮痛薬が特異的に検出されること、③各種鎮痛薬の臨床用量と本方法による有効量との高い相関性、を示した。またインドメタシンで代表される酸性非ステロイド性抗炎症薬の鎮痛効果における中枢の関与を示した。更にアラキドン酸およびその代謝物プロスタグランジン（PG）類の中枢投与による疼痛反応と電気刺激による疼痛反応の類似性の検討を通じ、AARでの疼痛反応には中枢性のPGが関与していることを示唆した。

第二編は、中枢神経の痛覚求心路のうち脊髄視床路の中継核である視床腹側基底核群（VB）の電気生理学的な検討を行ったものである。その結果、①AARでは正常ラットに比較し、より高い比率で侵害刺激応答単一ニューロン活動電位が見出され、また持続的な後発射や自発的発射、短い潜時の誘発電位が観察されること、②NRと異なり、AARでは皮膚侵害受容器あるいは一次知覚ニューロンを経由する侵害刺激に応答する単一ニューロン活動電位および誘発電位は、程度の差はあるがいずれもインドメタシンによって抑制されること、③モルフィンは侵害刺激の種類およびNRとAARの区別なく侵害刺激応答単一ニューロン活動電位および誘発電位を同程度抑制すること、を示した。

以上の結果より、AARは末梢組織同様痛覚求心路の中継核である視床下部VBニューロンの活動電位が、PGの代謝と密接に関与していることを示すものである。またこのことは、インドメタシンで代表される酸性非ステロイド性抗炎症薬の鎮痛効果がNRでは主に末梢性に作用し、AARでは末梢性と中枢性の両方に作用して発現することからも裏付けられる。一方、麻薬性鎮痛薬の鎮痛作用機序にPGの関与は認められないことを明らかにしたものである。

本論文の内容は、慢性疼痛モデルとしての実験的なアジュバント関節炎の発痛の特性を明らかにすると共に、本モデルが各作用機序の弁別を含む鎮痛薬のスクリーニングに有用であることを示している。

以上、本研究分野に新しい有用な情報を提供したもので、学位論文として価値あるものと評価できる。